

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

HOBERT CLEPTON NOGUEIRA RODRIGUES

**PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E
MODULADORA *IN VITRO* DO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS
DE *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ)**

Juazeiro do Norte – CE
2018

HOBERT CLEPTON NOGUEIRA RODRIGUES

**PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E
MODULADORA IN VITRO DO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS
DE *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ)**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, na cidade de Juazeiro do Norte – CE, como requisito para obtenção do título de bacharel.

Orientador: Esp. Cícero Roberto Nascimento Saraiva

HOBERT CLEPTON NOGUEIRA RODRIGUES

**PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E
MODULADORA IN VITRO DO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS
DE *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ)**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, na cidade de Juazeiro do Norte – CE, como requisito para obtenção do título de bacharel.

Orientador: Esp. Cícero Roberto Nascimento Saraiva

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.º Esp. Cícero Roberto Nascimento Saraiva
Orientador

Prof.ª Dra. Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues
1º Examinador

Prof.ª Esp. Rakel Olinda Macedo da Silva
2º Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família que me deu total apoio e a todos que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Fernando e Roberto, por demonstrarem confiança e se mostrarem grandes parceiros.

Agradeço a minha mãe por mesmo nos momentos mais difíceis estar disposta a fazer o necessário por mim. Por acreditar que sou capaz de alcançar meus objetivos.

Ao meu avô por toda luta e dedicação. Por fazer da vida de seus filhos e netos a sua própria. Me inspirei nas suas batalhas para construir meu incentivo diário. À minha vó que sempre demonstrou orgulho a cada passo e coisa que eu conquistava.

A minha irmã, Dyelle pelo apoio sempre que precisei, que mesmo um pouco longe acompanhava meus passos e nunca me deixou na mão.

Aos meus colegas e companheiros de graduação, que tanto me ajudaram e me acolheram em especial a Luiz Henrique, Vitor, Vitória, Lavile, Sabrina, Simone e Camila. Aos companheiros de grupo de estágio I e II por tornar a rotina e os dias ainda melhores.

Agradeço a toda ajuda na realização do trabalho, em especial à Walber por estar sempre à disposição para qualquer acontecimento.

Aos preceptores e ao corpo docente do curso de Biomedicina, pela competência e excelente trabalho.

PERFIL QUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA IN VITRO DO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS DE *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ)

Hobert Clepton Nogueira Rodrigues¹; Cícero Roberto Nascimento Saraiva²

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo analisar o perfil químico e avaliar a atividade antibacteriana e moduladora do extrato de acetato de etila das folhas de *Hymenaea courbaril* L. frente a linhagens bacterianas padrões e multirresistentes. A atividade antibacteriana do extrato foi testada utilizando a Concentração Inibitória mínima (CIM), realizada em placas de microdiluição. O ensaio também foi utilizado para testar as interações entre o extrato e os antibióticos amicacina e gentamicina, utilizando o extrato em uma concentração subinibitória mínima (CIM/8). A partir da obtenção da CIM, foi possível observar resultados com relevantes significados clínicos frente às cepas testadas. A caracterização química detectou metabólitos de importância clínica, principalmente compostos fenólicos e taninos totais. Pela realização do estudo foi possível observar que o extrato possui atividade antibacteriana frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Streptococcus mutans* ATCC 00446; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, e linhagens bacterianas multirresistentes (isolados clínicos) de *E. coli* 27 e *S. aureus* 358. A partir da realização da modulação, foi possível observar a diminuição da CIM dos aminoglicosídeos contras as cepas de *E. coli* 27 e *S. aureus* 358. Neste contexto, foi possível observar que o extrato de acetato de etila das folhas de *Hymenaea courbaril* L. Também possui também atividade modulatória frente aos antibioticos utilizados, contribuindo de forma sinérgica e sendo capaz de ajudar em casos de resistência bacteriana.

Palavras-chave: *Hymenaea courbaril* l. Microdiluição. Plantas medicinais.

CHEMICAL PROFILE AND EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL AND MODULATOR ACTIVITY IN VITRO OF ETHYL ACETATE EXTRACT FROM LEAVES OF *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ)

ABSTRACT

The present study has objective analyze the chemical profile and evaluate the antibacterial and modulation activity of the of ethyl acetate extract of the leaves of the *Hymenaea courbaril* L. against standard and multiresistant bacterial lines. The antibacterial activity of the extract was determined using the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) test, performed on microdilution plates. The microdilution test was performed to verify the interactions between natural products and antibiotics using the extract in a subinhibitory concentration (MIC/8). From the realization of the MIC it was possible to obtain results with clinical meanings against the strains tested. The chemical characterization detected metabolites of clinical importance, mainly phenolic compounds and total tannins. By the accomplishment of the study it was possible to observe that the extract has antibacterial activity against the Gram-positive and Gram-negative bacteria: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Streptococcus mutans* ATCC

¹ Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, Juazeiro do Norte - CE

² Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, Juazeiro do Norte - CE

00446; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, and multidrug-resistant bacterial strains (clinical isolates) of *E. coli* 27 e *S. aureus* 358. From the modulation accomplishment, it was possible to observe the decrease of the MIC of the aminoglycosides against *E. coli* 27 e *S. aureus* 358. In this context, it was possible to observe that the ethyl acetate extract of the leaves of the *Hymenaea courbaril* L., has a modulatory activity against the antibiotics used, contributing in a synergistic way and being able to help in cases of bacterial resistance.

Keywords: *Hymenaea courbaril* l. Microdilution. Medicinal plants.

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde caracteriza uma planta medicinal, como sendo um determinado vegetal, que demonstre em seu metabolismo, princípios ativos que possuam atributos com fins terapêuticos (OMS, 1998).

As plantas medicinais constituem uma forma de terapia medicinal que acompanha o homem desde os primórdios de sua existência. São empregadas popularmente com a finalidade de prevenção e tratamento de determinadas patologias pelo fato de possuírem compostos com eficiência medicinal. Com o surgimento das primeiras culturas, pôde se observar que algumas plantas apresentaram compostos em sua constituição, denominados princípios ativos, os quais, ao serem avaliados frente à algumas doenças, mostrou poder terapêutico, mesmo sem qualquer embasamento científico. As plantas com potencial terapêutico são fontes de substâncias ativas, que podem ser utilizadas para a obtenção de novos fármacos a partir de extratos vegetais: os denominados fitoterápicos (BADKE et al., 2011; SIMÕES & SCHENKEL, 2002).

Hymenaea courbaril L. é uma planta do gênero *Hymenaea*, conhecida popularmente como Jatobá, é comumente encontrada na região Nordeste do Brasil, sendo a espécie do gênero com maior distribuição territorial. Comum na vegetação do Cerrado e Caatinga, o jatobá é uma planta de porte arbóreo, que apresenta folhas compostas e frutos duros de cor parda-escura. Sua resina, sementes e polpa dos frutos são utilizados na medicina tradicional para o tratamento de diversas enfermidades. Em alguns estudos realizados com a mesma, mostraram que o vegetal possui compostos importantes, que podem explicar a sua ação terapêutica como antimicrobiano. (CIPRIANO et al., 2014; COSTA, 2012).

A resistência de bactérias a terapia antibiótica é um problema de saúde pública mundial, acarretada por diversos fatores, entre eles o principal é o uso indevido de antimicrobianos, o que leva a alta demanda de custos e insucesso terapêutico, que tem como consequência a reincidência de infecções (FIOL et al., 2010). A modulação de extratos vegetais

associados aos antimicrobianos é feita com a finalidade de se alcançar uma ação sinérgica, entre os compostos, para se potencializar a ação dos mesmos, com o propósito de inibir o microrganismo e evitar a resistência bacteriana (COUTINHO, et.al.,2015)

O objetivo do presente estudo foi analisar o perfil químico e avaliar a atividade antibacteriana e moduladora do extrato de acetato de etila das folhas de *Hymenaea courbaril* L.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo tratou-se de uma pesquisa experimental, com abordagem qualitativa e quantitativa. Foi realizado durante os meses de setembro a novembro de 2018 no Centro Universitário Doutor Leão Sampaio no município de Juazeiro do Norte - CE.

2.2 COLETA DE FOLHAS E IDENTIFICAÇÃO BOTANICA

As Folhas de *Hymenaea courbaril* L. foram coletadas em área residencial no bairro Seminário, na cidade de Crato, Ceará, Brasil. O material vegetal foi submetido à identificação e uma exsicata do espécime foi depositada no Herbário Dárdaro de Andrade e Lima, no município de Crato-CE.

2.3 PREPARAÇÃO DE EXTRATO DE ACETATO DE ETILA

A obtenção do extrato de acetato de etila foi realizada no laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. Para preparação do extrato, foram utilizadas folhas frescas de *Hymenaea courbaril* L., que foram trituradas, onde em um recipiente permaneceram submersas em acetato de etila puro por 72h, sendo após esse período, filtrado e concentrado em evaporador rotativo a vácuo (MATOS, 2009). No preparo da solução inicial a amostra foi solubilizada em Dimetilsulfóxido (DMSO), onde foram calculadas as seguintes proporções: 10 mg da amostra solubilizados em 1mL de DMSO, para obter uma concentração inicial de 1024 mg/mL.

2.4 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA

O Perfil químico se baseou na análise de metabólitos secundários presentes ou ausentes na espécie, estes testes se baseiam na observação visual da alteração de cor ou formação de precipitado após a adição de reagentes específicos (MATOS, 2009).

2.5 MICRORGANISMOS E MEIOS DE CULTURA

Os microrganismos que foram utilizados nos testes foram obtidos através do Banco da UNILEÃO. Foram utilizadas cinco linhagens padrões de bactérias: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Streptococcus mutans* ATCC 00446; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, e linhagens bacterianas multirresistentes (isolados clínicos) de *E. coli* 27 e *S. aureus* 358.

Foram utilizados nos ensaios microbiológicos os seguintes meios de cultura: Agar Heart Infusion - HIA (Difco Laboratories Ltda.), e Caldo Brain Heart Infusion – preparados sobre as concentrações de BHI 3,8% e 10%.

2.6 PREPARO E PADRONIZAÇÃO DE INÓCULOS BACTERIANOS

Culturas de bactérias ficaram mantidas a 4°C em Heart Infusion Agar (HIA). Antes dos testes, as linhagens foram inoculadas em meio BHI 3,8% e incubadas a 37°C por 24 horas. Após esse período, as suspensões bacterianas previamente padronizadas foram diluídas sob a proporção de 1:10 em Caldo BHI 10% para atingir a concentração 0,5 McFarlan, equivalente a 10^5 céls/mL (CLSI, 2014).

2.7 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MINIMA (CIM)

Os ensaios para determinação da CIM do extrato foram efetuados através do Método de Microdiluição em Caldo, com concentrações variando de 512 a 8 µg/ml (NCCLS, 2003).

Este método utiliza pequenos volumes de meio e de amostra, distribuídos em cavidades de microplacas estéreis. As amostras foram preparadas em concentração dobrada

(1024 µg/mL) em relação à concentração inicial definida e volumes de 100 µL e posteriormente foram diluídas seriadamente 1:2 em caldo BHI 10%. Em cada cavidade com 100 µL do meio de cultura uma amostra suspensão bacteriana diluída 1:10. (COUTINHO et al., 2008).

Controles negativos com o meio de cultura, controles positivos (meio + inóculo) e controles de inibição utilizando o extrato em concentração de 1024 a 0,5 µg/mL foram incluídos nos ensaios. As placas preenchidas foram incubadas a 37°C por 24 horas (NCCLS, 2003).

Para evidenciar a CIM das amostras, foi preparada uma solução indicadora de resazurina sódica (Sigma) em água destilada estéril na concentração de 0,01% (p/v). Após a incubação, 20 µL da solução indicadora foram adicionados em cada cavidade e as placas passaram por um período de incubação de 1 hora em temperatura ambiente. A mudança de coloração azul para rosa devido à redução da resazurina indica o crescimento bacteriano, auxiliando a visualização da CIM, definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano, evidenciado pela cor azul inalterada. (MANN & MARKHAN, 1998; PALOMINO et al., 2003).

2.8 AVALIAÇÃO DA INTERFERENCIA DO EXTRATO SOBRE A RESISTENCIA AOS ANTIBIOTICOS AMINOGLICOSIDIOS

Para avaliar o extrato como modulador da ação antibiótica, a CIM de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) foi avaliada na presença e na ausência do extrato em microplacas estéreis. Todos os antibióticos testados foram obtidos junto a Sigma.

O extrato foi diluído em caldo BHI 10% em concentrações subinibitórias (MIC/8). A preparação das soluções de antibióticos, foram realizadas com a adição de água destilada estéril e volumes de 100 µL diluídas seriadamente 1:2 em caldo BHI 10%. Em cada cavidade com 100 µL do meio de cultura contém a suspensão bacteriana diluída (1:10). Os mesmos controles utilizados na avaliação da CIM para os extratos foram utilizadas. As placas preenchidas foram incubadas a 37°C por 24 horas e a leitura foi evidenciada pelo uso de resazurina sódica (COUTINHO et al., 2008).

2.9 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados dos testes foram obtidos em triplicata e expressos como média geométrica. Para análise estatística foi aplicada a two-way ANOVA seguida do teste de Bonferroni post tests, considerando significância com $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ensaio fitoquímico foi realizado a análise qualitativa dos componentes químicos, segundo o protocolo descrito por Matos (2009).

Tabela 1: Perfil fitoquímico qualitativo

METABÓLITOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
EAEHc	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
1-Fenoís															
2-Taninos condensados															
3- Taninos totais															
4-Antocianinas															
5-Antocianidinas															
6-Flavonas															
7-Flavonóides															
8-Xantonas															
9- Chalconas															
10- Auronas															
11-Flavononóis															
12-Leucoantocianidinas															
13- Catequinas															
14- Flavononas															
15- Alcaloídes.															

(+) Presença; (-) Ausência. EAEHC: Extrato de acetato de etila de *Hymenaea courbaril*.

Segundo o estudo de Veggi et.al., (2013), que verificou presença de taninos totais no extrato aquoso do jatobá, a planta é rica em compostos biologicamente ativos, como diterpenos, flavonóides e oligossacarídeos. As folhas e a casca são ricas em terpenos e fenóis, o que justificam portanto determinandos efeitos terapêuticos. Enquanto Ferreira et.al. (2017), verificou alto teor de compostos fenólicos e taninos em comparação a outras espécies testadas. O gênero *Hymenaea* é reconhecido como fonte rica desses compostos (MIRANDA,2014).

A presença de taninos condensados no extrato é de grande importância terapêutica pois os taninos são compostos que fazem parte da classe dos polifenóis, e exercem ação biológica como antibacteriano, antifúngico, antioxidante, antiviral e antitumoral. Esses compostos são amplamente investigados, pois são potenciais fontes para a obtenção de novos fármacos (CORREIA, 2014).

Santos, (2016) destaca que os taninos podem agir de três maneiras sobre os microrganismos: complexando-se com a parede celular da célula, e modificando seu metabolismo, ou complexando-se com as enzimas extracelulares ou com seus substratos, assim como, complexar-se com íons metálicos, que são essenciais para o desenvolvimento biológico, no organismo humano atuam como antioxidante, antisséptico, cicatrizante e também vasoconstritor (SCALBERT,1991). Segundo Ferro (2006), os taninos se distribuem

por toda parte da planta para protegê-la contra bactérias fixadoras de nitrogênio, diminuindo sua proliferação, e inibindo a germinação de sementes alheias.

A partir da realização dos testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM), foi possível observar um valor de 256µg/ml para as linhagens bacterianas testadas: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 e *Escherichia coli* 27 multirresistentes. E de 128 µg/ml para as linhagens bacterianas *Staphylococcus aureus* 35 multirresistentes; *Klebsiella Pneumoniae* ATCC 10031; *Escherichia coli* ATCC 25922 e

Cepas bacterianas	CIM (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	256
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> ATCC 10031	128
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	128
<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 00446	128
<i>Staphylococcus aureus</i> 35	128
<i>Escherichia coli</i> 27	256

Streptococcus mutans ATCC 00446. Sendo o valor considerado de relevância clínica $\leq 256\mu\text{g/ml}$, desta forma considera-se que o extrato de acetato de etila de *Hymenaea courbaril* L., atuando de forma isolada, obteve resultados clinicamente relevantes contra as cepas testadas.

Tabela 2: Concentração Inibitória Mínima (CIM), expressos em µg/mL, do extrato de acetato de etila das folhas de *Hymenaea courbaril* L.

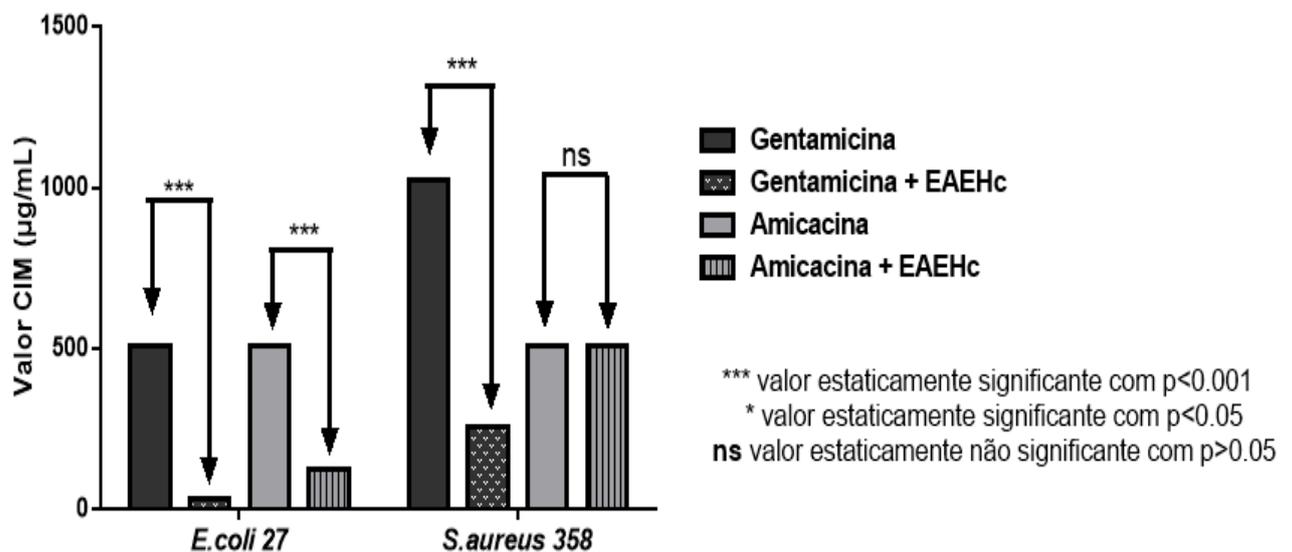
Fernandes; Santos; Pimenta (2005), verificaram que no extrato hidroalcoólico de *H. courbaril*, houve inibição no crescimento de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*), porém demonstrou inibição mínima ou não significativa de cepas de *Escherichia coli* (Gram-negativa), porém o estudo foi feito com a seiva e caule da planta.

No estudo de Gonçalves; Alves Filho; Menezes (2005), o extrato hidroalcoólico de *H. courbaril* apresentou atividade antimicrobiana frente a cepas de *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*. Para Santos; Alves (2012), o extrato do jatobá apresentou atividade antibacteriana em diversos trabalhos frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, e destacou a presença de taninos na planta, reforçando a sua atividade antimicrobiana frente a bactérias

tanto gram-positivas quanto gram-negativas, citando *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Bacillus antracis* e *Shigella dysenteriae*.

A partir da realização dos testes, e obtenção da CIM; os antibióticos aminoglicosídeos, gentamicina e amicacina, foram combinados com a concentração subinibitória do extrato (CIM/8), e testado nas bactérias multirresistentes, como é possível observar os dados presentes no gráfico 1:

Gráfico 1: Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antibióticos aminoglicosídeos: amicacina e gentamicina na presença e na ausência do extrato.



Como é possível observar, o extrato das folhas de *Hymenae courbaril* L. apresenta sinergismo com a amicacina e gentamicina frente a cepa de *E.coli* 27, e gentamicina frente a cepa de *S.aureus* 358, porém não exerceu ação sinérgica junto a amicacina sobre essa cepa.

Os aminoglicosídeos são potentes antimicrobianos já que estes tendem a visar o ribossomo bacteriano, e podem, como os demais, sofrer interferência a partir da utilização do extrato, por mono ou multi-combinações, resultando um efeito sinérgico por parte do extrato (COUTINHO et al, 2010). Assim a combinação entre antibióticos e extratos tem sido uma alternativa terapêutica, que favorece para a diminuição da dose terapêutica do medicamento (ALVES; SANTOS; MATIAS, 2014).

Dessa forma, a atividade sinérgica do extrato de acetato de etila de *Hymenaea courbaril* L. pode ser associada a presença de compostos fenólicos e taninos que auxiliam com sua atividade antimicrobiana, assim resultando em uma ação sinérgica frente aos aminoglicosídeos utilizados (MENDES et al., 2011). Os metabólitos fenólicos, que incluem os taninos e flavonoides, têm demonstrado potencial terapêutico como potencial antimicrobiano, anti-inflamatório, cicatrizante e agente oxidante (MIGLIATO et al., 2009).

4. CONCLUSÃO

O extrato de acetato de etila das folhas de *Hymenaea courbaril* L. apresenta potencial atividade antimicrobiana. O extrato também pôde contribuir de forma sinérgica com antibióticos da classe dos aminoglicosídeos, frente a cepas multirresistentes, reduzindo a concentração inibitória dos mesmos. Revela-se, portanto, o potencial da planta, a exemplo, para o desenvolvimento de um novo fármaco, necessitando-se assim de mais estudos aprofundados.

REFERENCIAS

- ALVES, E. F.; SANTOS, B. S.; MATIAS, E. F. F. Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória da fração hexânica do extrato hexânico de *Cordia verbenacea* DC. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 2, n. 5, 2014.
- BADKE et al. Plantas medicinais: O saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**. v.15, n. 1, 2011
- BRASILEIRO, B. G.; PIZZOLO, V. R.; RASLAN, D. S.; JAMAL, C.M.; SILVEIRA, D. Antimicrobial and cytotoxic activities screening of some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 19, p. 195– 202, 2006.
- CIPRIANO, J. et al. O Gênero *Hymenaea* E Suas Espécies Mais Importantes do Ponto de Vista Econômico e Medicinal Para o Brasil. **Caderno de Pesquisa, Série Biologia**, Piauí, v. 2, n. 26, p.41-51, 2014.
- COUTINHO, H. D. M.et al. Enhancement of the antibiotic activity against a multiresistant *Escherichia coli* by *Mentha arvensis* L. and chlorpromazine. **Chemotherapy**, v. 54, n. 4, p. 328-330, 2008.
- COUTINHO, H. D. M. et al. Additive effects of *Hyptis martiusii* Benth with aminoglycosides against *Escherichia coli*. 2010.

COUTINHO, H. D. M. et al. Avaliação comparativa da modulação de antibióticos, frente às cepas bacterianas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. **Rev. Cienc. Salud.**, Crato-ce, v. 3, n. 13, p.345-354, jun. 2015.

COSTA, M. P. **Atividade Biológica da Seiva e de Compostos Extraídos da Seiva de *Hymenaea Courbaril* Sobre Leveduras e Fungos Filamentosos**. 2012. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Tropical Saúde Pública, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

CORREIA, D. L. S. **Potencial Antimicrobiano de Plantas da Caatinga Utilizadas na Medicina Tradicional como Antinflamatórias**. 2014. 77 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

CLSI- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 24th informational supplement. **CLSI document M100-S24**. Wayne, Pa: CLSI; 2014.

FERRO, D. **Fitoterapia: conceitos clínicos**. São Paulo: Atheneu, 2006. 502 p.

FERNANDES, T. T.; SANTOS, A. T. F.; PIMENTA, F. C. Atividade Antimicrobiana das Plantas *Plathymenia Reticulata*; *Hymenaea Courbaril* e *Guazuma Ulmifolia*. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia-goiás, v. 34, n. 2, p.113-122, 29 out. 2005.

FIOL, F. S. et al. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Sorocaba-SP, v. 1, n. 43, p.68-72, fev. 2010.

GONÇALVES, A. L.; ALVES FILHO, A.; MENEZES, H. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 72, n. 3, p. 353-358, 2005.

MANN C.M.; MARKHAM J.L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal Of Applied Microbiology**. Sydney (australia), p. 538-544. abr. 1998.

MENDES, L. P. M. et al. Atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de *Peperomia pellucida* e *Portulaca pilosa*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 121-125, 2011.

MATIAS, E. F. et al. Atividade antibacteriana In vitro de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 8, n. 3, 2010

MIGLIATO, K. F. et al. Verificação da atividade antibacteriana de sabonete líquido contendo extrato glicólico de *Dimorphandra mollis* Benth. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 197-202, 2009.

MIRANDA, A. R.; CASTRO, C. F. S.; SILVÉRIO, M. D. O. Avaliação da atividade antioxidante e inibição da tirosinase do extrato das folhas do jatobá (*Hymenaea stigonocarpa*

Mart. ex Hayne). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v. 16, n. 3, supl. I, p. 693-699, 2014.

NCCLS – NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS.
Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 5ª ed. Villanova, PA: NCCLS approved standard M7-A5, v. 20, 2000.

NCCLS. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS.
Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that grow aerobically. 6ed. Pennsylvania, 2003.

PALOMINO, J. C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate Testing of Mycobacterium tuberculosis Susceptibilities to Second-Line Drugs: Rapid, Simple, and Inexpensive Method. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, La Paz- Bolivia, v. 47, n. 11, p.3616-3619, nov. 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Regulatory situation of herbal medicines. Worldwide review**. Genebra, 1998.

SANTOS, S. J. D.; ALVES, F. Análise comparativa da ação de extratos de plantas com atividade antimicrobiana (in vitro) sobre cepas de Staphylococcus aureus. **Periódico Científico do Núcleo de Biociências do Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix**, Belo Horizonte- Mg, v. 2, n. 4, p.12-19, dez. 2012.

SANTOS, M. M. S. **Atividade Antimicrobiana in vitro de extratos de plantas medicinais sobre patógenos de origem alimentar (*Escherichia coli*, *Staphylococcus Aureus* e *Salmonella Typhimurium*)**. 2016. 53 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Tocantins, Palmas-TO, 2016.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, v. 30, p. 3875-3883, 1991.

SIMÕES C. M.O.; SCHENKEL E.P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: A necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Florianópolis-SC, v. 12, n. 1, p.35-40, 2002.

VEGGI, P. C., et al. Ultrasound-Assisted Extraction of Polyphenols from Jatobá (*Hymenaea Courbaril L. Var Stilbocarpa*) Bark. **Food And Public Health**. Campinas- SP, Vol. 3 No. 3., p. 119-129, 2013.